



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2007

Dentinogenesis imperfecta

Schulte, J M ; Van Waes, H

Abstract: Dentinogenesis imperfecta is a congenital dentin dysplasia that occurs either isolated or associated with a genetic disorder known as osteogenesis imperfecta. Dentinogenesis imperfecta is inherited in an autosomal dominant pattern. Clinically the teeth color of both dentitions varies from brown to a translucent gray with an opalescent sheen. Shields et al. (1973) proposed a classification of Dentinogenesis imperfecta into three types: type I, associated with osteogenesis imperfecta; type II, hereditary opalescent dentin; type III Brandywine-type. The phenotypes of Dentinogenesis imperfecta are described in regard to their genetic defects, pathology, radiology and histopathology as well as their dental treatment.

DOI: <https://doi.org/10.1007/s11825-007-0048-9>

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-7399>

Journal Article

Accepted Version

Originally published at:

Schulte, J M; Van Waes, H (2007). Dentinogenesis imperfecta. *Medizinische Genetik*, 19(4):418-421.

DOI: <https://doi.org/10.1007/s11825-007-0048-9>

Dentinogenesis imperfecta /

Dentinogenesis imperfecta

Schulte JM, van Waes H

Zusammenfassung:

Unter Dentinogenesis imperfecta (DI) versteht man eine kongenitale Dysplasie des Dentins, die isoliert oder im Zusammenhang mit einer hereditären Allgemeinerkrankung wie Osteogenesis imperfecta (OI) auftreten kann. Sie wird meist autosomal dominant vererbt und manifestiert sich klinisch in einer opaleszierenden Goldbraun- oder Graublauverfärbung der Zähne beider Dentitionen in variabler Ausprägung.

Die verschiedenen Varianten der DI werden nach Shields et al. (1973) [9] in drei Gruppen eingeteilt: Typ I, assoziiert mit Osteogenesis imperfecta (OI); Typ II, hereditär opaleszierendes Dentin; Typ III, Brandywine-Typ.

Die Phänotypen der DI werden hinsichtlich Gendefekt, klinischer Symptomatik, Radiologie und Histopathologie beschrieben und die zahnärztliche Behandlungsstrategie wird dargestellt.

Schlüsselwörter:

Dentin, Dentinogenesis imperfecta, Osteogenesis imperfecta, Dentin-Sialophosphoprotein (DSPP), Kollagen Typ I (COL1A1, COL1A2)

Abstract:

Dentinogenesis imperfecta (DI) is a congenital dentin dysplasia that occurs either isolated or associated with an genetic disorder known as osteogenesis imperfecta (OI). DI is inherited in an autosomal dominant pattern. Clinically the teeth color of both dentitions varies from brown to a translucent gray with an opalescent sheen.

Shields et al. (1973) [9] proposed a classification of DI into three types: type I, associated with osteogenesis imperfecta (OI); type II, hereditary oplescent dentin; type III Brandywine-type.

DI phenotypes are described in regard to their genetic defects, pathology, radiology and histopathology as well as their dental treatment.

Keywords:

dentin, dentinogenesis imperfecta, osteogenesis imperfecta, dentin sialophosphoprotein (DSPP), typ I collagen (COL1A1, COL1A2)

Einführung:

Dentin bildet den Hauptanteil des Zahnes und gibt ihm seine morphologische Gestalt. Es wird koronal von Schmelz, im Wurzelbereich von Zement überzogen und beherbergt die Pulpa. Dentin ist ektomesenchymaler Genese und wird von Odontoblasten gebildet. Obwohl dem Knochen in seiner chemischen Zusammensetzung ähnlich, ist Dentin wesentlich härter. Dentin besteht zu 70% aus anorganischem Hydroxylapatit ($\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$), zu 20% aus organischer Matrix, die wiederum aus ca. 91-92% Kollagen Typ I und 8-9% nicht kollagener Proteine wie z.B. den zwei Derivaten des Dentin-Sialophosphoproteins (DSPP), d.h. Dentin-Sialoprotein (DSP) und Dentin-Phosphoprotein (DPP), zusammengesetzt ist [5]. Die restlichen 10% machen Wasser aus.

Ist die Synthese dieser kollagenen und nicht kollagenen Proteine gestört, kommt es zu genetisch bedingten Dysplasien des Dentins, welche basierend auf klinischen und radiologischen Merkmalen nach Shields et al. vor über 30 Jahren (1973) [9] in 2 Gruppen eingeteilt wurden: Dentinogenesis imperfecta (DI) und Dentin Dysplasie (DD). Nach diesem Klassifizierungssystem werden hereditäre Dentindefekte, die mit Osteogenesis imperfecta (OI) assoziiert sind, als DI Typ I bezeichnet, während isolierte hereditäre Dentindefekte der DI vom Typ II und III sowie der DD vom Typ I und II zugeordnet werden. Bei der DD Typ I spricht man auch vom radikulären Typ und bei DD Typ II vom koronalen Typ.

Basierend auf molekularen Erkenntnissen, ist diese internationale Einteilung heute umstritten, denn die DI Typ II und III sowie die DD Typ II scheinen Phänotypen des gleichen Gendefekts zu sein [1]. Im Folgenden soll erst auf die isolierten, d.h. auf die Dentition beschränkten, Dentinfehlbildungen DI Typ II und DI Typ III eingegangen werden. Desweiteren wird die DI Typ I, welche als *ein* Merkmal der Allgemeinerkrankung OI auftreten kann, beschrieben.

Isolierte Dentinfehlbildungen:

a) Dentinogenesis imperfecta Typ II (OMIM 125490)

DI Typ II wird auch als hereditär opaleszierendes Dentin, Stainton-Syndrom, Capdepont-Syndrom oder Dentinogenesis hypoplastica hereditaria bezeichnet und wurde Ende des 19. Jahrhunderts zum ersten Mal durch W.C. Barrett und C.W. Stainton erwähnt. 1905 beschrieb C. Capdepont eine anormale Brüchigkeit der Zahnhartsubstanz. Eine Neuklassifizierung erfolgte durch Shields et al. (1973) [9].

DI Typ II tritt bei Weissen mit einer Morbidität von 1:8000 auf und ist damit eine der häufigsten autosomal-dominant vererbten Erkrankungen. Die Penetranz beträgt 100%.

Bei den bis heute untersuchten DI Typ II entsteht die Erkrankung durch eine Mutation im Dentin-Sialophosphoprotein Gen (DSPP) auf dem Chromosom 4q21.3. Kurz nachdem DSPP von den Odontoblasten gebildet wurde, wird es in die zwei dentinspezifischen Matrixproteine, die nicht kollagenen Proteine Dentin-Sialoprotein (DSP) und Dentin-Phosphoprotein (DPP) gespalten. Die extrazelluläre Matrix des Dentins enthält DSP und DPP in einem Verhältnis 1:10. Die Odontoblasten sezernieren DPP während der Umwandlung von Prädentin in Dentin. DPP trägt während der Dentinogenese wahrscheinlich zur initialen Mineralisation der

Matrixkollagene des Dentins bei, da DPP stark phosphoryliert ist und eine grosse Menge an Calcium binden kann [2]. Durch die Mutation im DSPP Gen wird weniger DPP produziert. Man nimmt deshalb an, dass ein veränderter DPP-Level mit abnormer Dentinmatrixmineralisation und Verfärbung der Zähne korreliert. Desweiteren vermutet man, dass ein anormaler DSP-Level für die Pulpaobliteration verantwortlich ist [6].

Das **klinische Erscheinungsbild** manifestiert sich in einer opaleszierenden, perlmutterartigen bis goldbraunen (bernsteinfarbenen) oder graublauen Verfärbung aller Zähne beider Dentitionen. Interessanterweise herrscht innerhalb einer Familie eine hohe Übereinstimmung bezüglich der Schwere der Ausprägung. Es besteht also eine vollständige Penetranz mit Fehlen von gesunden Zähnen. Der Schmelz ist dabei normal hart. Er splittet aber unter Kaudruck scherbenartig entlang der veränderten Schmelzdentingrenze oder der Grenze zwischen Manteldentin und dem zu wenig mineralisierten, defekten Dentin ab. Das so exponierte Dentin unterliegt einer raschen und ausgeprägten Attrition der Zahnkronen. Es kommt zu einer Bissenkung mit Verlust der vertikalen Dimension des Untergesichts.

Radiologisch ist die Schmelzdichte unauffällig, das Dentin erscheint transparent. Ab dem Durchbruch der Zähne vollzieht sich eine langsame aber stetige Einengung der Pulpa, was letztendlich zu einer vollständigen Obliteration der Pulpenkammer führt. Häufig beobachtet man eine zervikale Wurzeleinziehung, die sich in einem knollenartigen Erscheinungsbild der Zahnkronen äussert.

Histopathologisch folgt einer peripher dünnen Schicht von normalem Dentin (Manteldentin) dysplastisches, dentinkanälchenarmes oder gleichförmig unterverkalktes Dentin mit Gefässeinschlüssen (Riesentubuli).

Differentialdiagnostisch ist die DI Typ II neben DI Typ I und DI Typ III abzugrenzen von der Amelogenesis imperfecta vom hypomaturierten Typ, der koronalen Dentindysplasie, Tetrazyklinverfärbungen und der kongenitalen Porphyrinurie.

Als **Unterscheidungsmerkmale** gelten im Röntgenbild die Obliteration der Pulpakammer nach Durchbruch der Zähne und die fehlenden Zeichen einer OI.

b) Dentinogenesis imperfecta Typ III (OMIM 125500)

Erstmals erwähnt wurde diese besonders in der Ortschaft Brandywine (US-Bundesstaat Maryland) häufig auftretenden Form (5,7%) durch Hursey et al. im Jahre 1956. Es handelte sich um eine ethnisch dreirassige Bevölkerungsgruppe (indianisch, negroid, weiss), die Merkmale starker Inzucht aufwies. Diese autosomal-dominant vererbte Erkrankung ist somit auch unter dem Namen Brandywine-Typ oder wegen des radiologischen Erscheinungsbildes auch als Schalen-zähne (bei Milchzähnen) bekannt. Die Inzidenz von Schalen-zähnen innerhalb der DI III beträgt ca. 1:30.

Wie bei DI Typ II entsteht DI Typ III auch durch eine Mutation des DSPP Gens auf dem Chromosom 4q21.3. Man geht aber davon aus, dass nur der DPP-Level abnorm verändert ist, während der DSP-Level normal bleibt [3]. Der abnorme DPP-Level geht auch hier mit einer veränderten Dentinmatrixmineralisation und Verfärbung der Zähne einher.

Die **klinischen Veränderungen** sind ähnlich wie bei DI Typ II, der Phänotyp variiert jedoch stärker. Die in beiden Dentitionen betroffenen Kronen sind normal gefärbt oder

perlmutterartig. Der Schmelz ist normal hart, frakturiert aber häufig, was wie bei DI Typ II zu einer raschen, ausgeprägten Attrition mit Bisssenkung und auch spontaner Abszessbildung ohne Karies führen kann.

Radiologisch erweist sich die Schmelzdichte als unauffällig, die Dentindicke ist aber stark reduziert und die Pulpakammer ist stark vergrößert. Desweiteren beobachtet man häufig eine zervikale Wurzeleinziehung. Die Wurzelbildung wird nicht abgeschlossen und das Foramen apicale bleibt weit offen, da die Zähne häufig wegen Abszessbildung vor Abschluss des Wurzelwachstums gezogen werden müssen.

Histopathologisch besteht das Dentin nur aus einer dünnen Schicht, die normales oder lamelliertes Manteldentin enthält. Die Dentindicke ist stark reduziert, da die Bildung atypischer obliterierender Hartschubstanz ausbleibt. Die Anzahl der Tubuli ist sehr vermindert und ihr Verlauf irregulär. Aufgrund der starken Attrition der Zahnkronen und der geringen Dentindicke wird die grosse Pulpa schnell exponiert, was zu Pulpitis und Abszessen ohne Karies führen kann. Deshalb ist bei zahnärztlichen Eingriffen Vorsicht geboten, da die Zähne bei mechanischer Belastung leicht frakturieren.

DI in Rahmen einer kongenitalen Allgemeinerkrankung:

a) Dentinogenesis imperfecta Typ I mit der Allgemeinerkrankung OI (OMIM 166240)

DI I ist *eine* Manifestation der Osteogenesis imperfecta. Die auch als Glasknochenkrankheit bezeichnete, autosomal-dominant oder auch autosomal-rezessiv vererbte, generalisierte Skeletterkrankung ist gekennzeichnet durch eine Störung im Aufbau des harten aber auch weichen Bindegewebes infolge gestörter Kollagensynthese. Abgesehen von Dentindefekten ist die Osteogenesis imperfecta charakterisiert durch Knochenbrüchigkeit bei minimalem Trauma, Hyperextensibilität der Gelenke, skelettale Deformation, Kyphoskoliose, Kleinwuchs und Schädeldeformationen. Im Röntgenbild sind Röhrenknochen mit >>Ziehharmonikaform<< und >>rosenkrantzartigen<< Rippen erkennbar. Weiter beobachtet man blaue Skleren, progressive Hörstörungen, fragile Haut sowie Gefäßbrüchigkeit mit Blutungsneigung und Aortenklappeninsuffizienz. Die Ausprägung der OI kann von asymptomatisch bis letal reichen.

Erstmals beschrieben wurde sie durch J.-F. G. C. M. Lobstein (1833) („milde Form“) und M. Vrolik (1849) („perinatal letale Form“). Abhängig von dem klinischen Erscheinungsbild wird die OI in 4 Gruppen unterteilt [10] (Tab. 1).

Tab.1: Einteilung der Osteogenesis imperfecta (modifiziert nach Silience et al. 1979).

OI Typ I = >>milde<< Form (Lobstein-Krankheit), autosomal-dominant	OI Typ II = perinatal letale Form (Vrolik-Krankheit), genetisch heterogen
blaue Skleren diskreter Minderwuchs nur geringe Verkrümmungen vorzeitiger Hörverlust meist normale Zähne ca. 1:10 000	schiefergraublaue Skleren kurze und krumme Extremitäten enger Thorax weicher Kopf, minimal verkalkt Hernien ca. 1:20 000
OI Typ III = progressiv deformierende Form, überwiegend autosomal-rezessiv	OI Typ IV = >>mässige<< Form, autosomal-dominant
Skleren blassgrau, oft aufhellend multipel diaphysäre und metaphysäre Frakturen dünne Rippen progrediente Deformationen Dentinogenesis imperfecta vorzeitiger Hörverlust ca. 1:40 000	Skleren grau-bläulich, ablassend Kleinwuchs Verkrümmungen Dentinogenesis imperfecta vorzeitiger Hörverlust ca. 1:30 000

Diese Klassifizierung wurde in den letzten Jahren durch die Typen V, VI und VII erweitert [8].

Ursache der OI ist meistens eine Punktmutation in einem der zwei Gene, die für die alpha-Ketten des Kollagens Typ I kodieren (COL1A1, COL1A2), welche auf den Chromosomen 17q21.31-q22 und 7q22.1 liegen [4]. Kollagen Typ I ist Hauptbestandteil des Bindegewebes und wichtig für den Aufbau der Knochenmatrix und des Dentins. Es lagert sich aus drei linksgängigen alpha-Tropokollagenketten zu einer rechtsgängigen Tripelhelix zusammen. Aufgrund des Austausches der kleinen Aminosäure Glycin gegen eine grössere Aminosäure, wird die Synthese des Kollagens gestört und die Bildung der Tripelhelix behindert. Dies führt zu funktionell insuffizienten Kollagenfibrillen und somit zu einem Defekt der Dentinmatrix.

DI Typ I weist die gleichen klinischen und röntgenologischen Charakteristika auf wie DI Typ II. Der **klinische Phänotyp** ist aber variabel und reicht von fehlend bis zum Vollbild des hereditär opaleszierenden Dentins (DI Typ II). Auch innerhalb eines Individuums ist dies der Fall abhängig von Zahntyp und Patientenalter. Die Expressivität ist ebenfalls unabhängig vom Schweregrad der OI, manifestiert sich aber besonders bei OI Typ III und OI Typ IV. Im Gegensatz zu DI Typ II sind die Milchzähne häufiger betroffen als die bleibenden Zähne und können entweder normal gefärbt sein oder perlmuttartig, bernsteinartig oder bläulich-bräunlich schillern (Abb. 1). Wie bei DI Typ II sind Schmelzfrakturen und daraus folgend Attrition des exponierten Dentins häufig (Abb. 2).

Radiologisch beobachtet man sehr frühe Pulpaobliterationen. Die Wurzeln erscheinen verkürzt und zervikal verschmälert (Abb. 3).

Histopathologische Veränderungen lassen sich auch bei klinisch unauffälligen Zähnen beobachten. Die Schmelzdentingrenze ist ausgezackt und gewellt. Das periphere Dentin

(Manteldentin) ist normal, das übrige Dentin aber atypisch. Dies zeigt sich in einer verringerten Anzahl und einem irregulärem Verlauf der Dentintubuli. Die Dentinschichtung verläuft parallel zur Schmelzdentingrenze, es bestehen „Wirbel“, das Dentin ist gleichförmig unterverkalkt.

b) Weitere Allgemeinerkrankungen mit DI

Das **Ehlers-Danlos-Syndrom** (EDS) bezeichnet eine heterogene Gruppe von autosomal-dominant und autosomal-rezessiv vererbten Bindegewebsstörungen. Betroffen sind die Haut, Band- und Gelenkapparat, Augen, Zähne sowie Gefässe und innere Organe, was sich v.a. in einer hyperelastischen, leicht zerreisslichen Haut und überstreckbaren Gelenken mit Luxationen äussert.

Momentan wird das EDS in 6 wesentliche klinische Gruppen eingeteilt, von denen manche eine DI mit einer variablen Expressivität aufweisen. Man nimmt an, dass das EDS durch molekulare Defekte in Kollagen Typ I, III und V hervorgerufen wird [7].

Das **Goldblatt Syndrom** ist eine Form der spondylometaphysealen Dyslasie mit Gelenkschlaffheit und wird autosomal-dominant vererbt. Die Milchzähne zeigen typische Zeichen einer DI, die bleibenden Zähne erscheinen aber normal. Eine Punktmutation im Kollagen Typ II Gen (COL2A1) wird als Ursache vermutet.

Die **immuno-ossäre Dysplasie Schimke** (IODS) ist eine autosomal-rezessive Erkrankung mit spondyloepiphysärer Dysplasie, progrediente Nephropathie, Veränderungen an Haut und Immunsystem. Patienten mit IODS weisen typische Charakteristika von DI auf.

Behandlung:

Zähne mit DI erfordern besonders im Milchgebiss eine frühe zahnärztliche Betreuung, um Attrition, Verlust der Bisshöhe, endodontische Behandlungen oder sogar Zahnverlust infolge von Abszessen zu verhindern und um Kaufunktion, Ästhetik, Vereinfachung der Mundhygiene und normales Kieferwachstum zu gewährleisten. Hierdurch wird die positive psychologische Entwicklung des Kindes unterstützt. Der Zeitpunkt für eine Behandlung muss individuell entschieden werden. Oft ist wegen des jungen Alters der Patienten nur eine Behandlung unter Vollnarkose möglich. Abhängig vom Ausmass der Läsionen lassen sich die Zähne auf zwei Arten versorgen. Zum einen prothetisch festsitzend, d.h. im Milchgebiss mit vorgefertigten Stahlkronen oder plastischen Füllungsmaterialien und im bleibenden Gebiss mit laborgefertigten Kronen, zum anderen mit abnehmbaren Prothesen. Leider werden bei Prothesen die eventuell darunter versteckten, natürlichen Zähne oft nur noch unzureichend gereinigt. Den Patienten muss eindringlich erklärt werden, dass der Erhalt der Zähne für den Kaukomfort, die Form des Kieferkamms und damit für die spätere definitive prothetische Versorgung (inklusive Implantate) entscheidend ist. Deshalb sind präventive Massnahmen und Kontrollen der Mundhygiene durch ein engmaschiges Recall notwendig. Festsitzende kieferorthopädische Behandlungen erfordern eine umsichtige Behandlung, um Schmelzfrakturen zu vermeiden.

Danksagung:

Die Autoren danken Herrn Prof. Dr. H.-U. Luder, Leiter der Abteilung für Orale Strukturbioogie der Universität Zürich, und Herrn Prof. Dr. T. Peltomäki, Leiter der Klinik für Kieferorthopädie und Kinderzahnmedizin der Universität Zürich, für die Durchsicht des Manuskripts.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. dent. Jutta-Maria Schulte
Klinik für Kieferorthopädie und Kinderzahnmedizin
Plattenstrasse 11
8032 Zürich
Schweiz
Tel.: 0041 44 634 33 59
Fax: 0041 44 634 43 04
e-mail: jutta.schulte@zzmk.uzh.ch

Literatur:

1. Beattie ML, Kim JW, Gong SG, Murdoch-Kinch CA, Simmer JP, Hu JC (2006) Phenotypic variation in dentinogenesis imperfecta/dentin dysplasia linked to 4q21. J Dent Res 85:329-333
2. Butler WT (1998) Dentin matrix proteins. Eur J Oral Sci 106 (Suppl 1):204-210
3. Dong J, Gu TT, Jeffords L, MacDougall M (2005) Dentin phosphoprotein compound mutation in dentin sialophosphoprotein causes dentinogenesis imperfecta type III. Am J Med Genet 132A:305-309
4. Huber MA (2007) Osteogenesis imperfecta. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 103:314-320
5. MacDougall M, Simmons D, Luan X, Nydegger J, Feng J, Gu TT (1997) Dentin phosphoprotein and dentin sialoprotein are cleavage products expressed from a single transcript coded by a gene on human chromosome 4. Dentin phosphoprotein DNA sequence determination. J Biol Chem 272:835-842
6. MacDougall M, Dong J, Acevedo AC (2006) Molecular basis of human dentin diseases. Am J Med Genet 140A:2536-2546
7. Mao JR, Bristow J (2001) The Ehlers-Danlos syndrome: on beyond collagens. J Clin Invest 107:1063-1069
8. Rauch F, Glorieux FH (2004) Osteogenesis imperfecta. Lancet 363:1377-1385
9. Shields ED, Bixler D, el-Kafrawy AM (1973) A proposed classification for heritable human dentine defects with a description of a new entity. Arch Oral Biol 18:543-553

10. Silience DO, Senn A, Danks DM (1979) Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. J Med Genet 16:101-116

Abbildungen:



Abb.1:

Bernsteinartige und bläulich-bräunliche Verfärbung der Milch- bzw. bleibenden Zähne bei Dentinogenesis imperfecta Typ I, welche bei dieser 7-jährigen Patientin mit Osteogenesis imperfecta Typ III assoziiert ist.



Abb.2:

Der normale Schmelz ist unter Kaudruck entlang der veränderten Schmelzdentingrenze oder der Grenze zwischen Manteldentin und dem defekten Dentin abgesplittert. Das exponierte Dentin erscheint dunkel verfärbt.

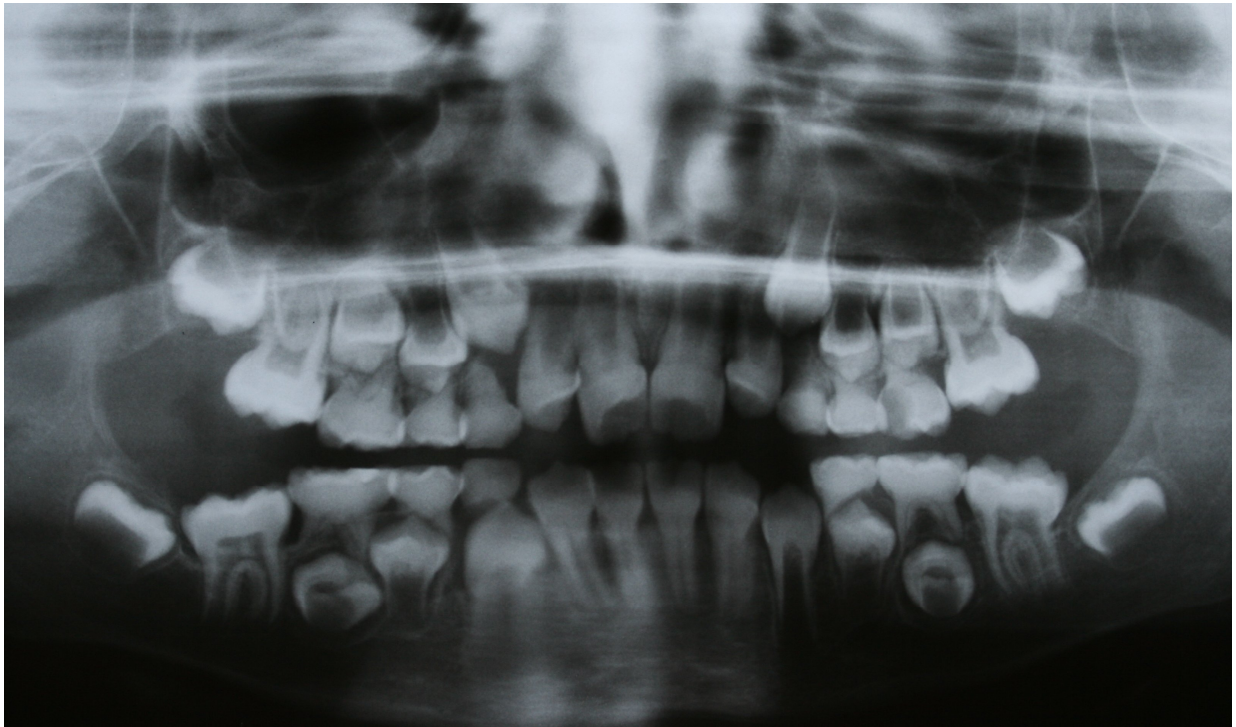


Abb.3:

Orthopantomogramm der Patientin: Teilweise Obliteration der Pulpakammern (bei Milchmolaren und bleibenden Unterkieferfrontzähnen) und zervikale Wurzeinziehung mit knolligem Erscheinungsbild der Kronen.